

PERBEDAAN KADAR FERITIN PADA ANAK DENGAN SINDROM SYOK DENGUE DIBANDINGKAN DEMAM DENGUE DAN DEMAM BERDARAH DENGUE

Putri Evalda, Muhammad Riza

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas
Maret, RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Dr. Soetrasno Rembang

Latar Belakang. Sindrom syok dengue menyebabkan kematian dan kesakitan yang tinggi diseluruh dunia. Monitoring klinis maupun laboratorium diperlukan untuk mengevaluasi progresifitas infeksi virus dengue. Feritin sebagai protein dalam respon fase akut dapat digunakan untuk mengamati progresifitas infeksi.

Tujuan. Menilai dan menganalisis perbedaan kadar feritin pada anak dengan Sindrom Syok Dengue (SSD) dibandingkan Demam Dengue (DD) dan Demam Berdarah Dengue (DBD).

Metode. Penelitian dilakukan pada pasien yang memenuhi kriteria infeksi dengue dengan usia ≤ 18 tahun secara konsekutif sampling di RSUD Dr. Moewardi dan RSUD Dr. Soetrasno dari Desember 2016 sampai Mei 2017. Pemeriksaan feritin dilakukan pada hari keempat atau kelima demam.

Hasil. Dari 50 pasien infeksi dengue didapatkan 12 pasien dengan SSD rerata berusia 8.83 ± 3.74 tahun, perempuan (58.3%), gizi baik (100%), rerata kadar feritin $3628.84 \pm 1582.40 \mu\text{g/l}$. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar feritin pada anak dengan SSD dibandingkan DD dan DBD ($P < 0,001$).

Kesimpulan. Kadar feritin lebih tinggi pada anak dengan SSD dibandingkan DD dan DBD.

Kata kunci: feritin, sindrom syok dengue, anak

THE DIFFERENCE OF FERRITIN LEVEL IN CHILDREN WITH DENGUE SHOCK SYNDROME COMPARED TO DENGUE FEVER AND DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

Putri Evalda, Muhammad Riza

Department of Child Health, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University
Moewardi General Hospital, Surakarta
Soetrasno General Hospital, Rembang

Background. Dengue shock syndrome cause high mortality and morbidity over the world. Clinical and laboratory monitoring is necessary to evaluate progressivity dengue infection. Ferritin, as an acute phase protein, can be used to observe the progressivity of infection.

Objection. To asses and analyze the difference of ferritin level in children with Dengue Syok Syndrom (DSS) compared to Dengue Fever (DF) and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF).

Method. This study was done in patients who were eligible to dengue infection criteria ≤ 18 years of age by consecutive sampling in Moewardi and Soetrasno General Hospital from December 2016 until May 2017. All subject were examined the ferritin level on the fourth or fifth day of fever.

Results. Of 50 patients with dengue infection, there were 12 patients with DSS 8.83 ± 3.74 years old on average, female (58.3%), well nourished (100%) and had ferritin level $3628.84 \pm 1582.40 \mu\text{g/l}$ on average. There was a statistically significant difference between ferritin level in children with DSS compare to DF and DHF ($P < 0.001$).

Conclusion. Higher ferritin level is in children with DSS compared to DF and DHF.

Keywords: ferritin, dengue shock syndrome, children

PERBEDAAN KADAR FERITIN PADA ANAK DENGAN SINDROM SYOK DENGUE DIBANDINGKAN DEMAM DENGUE DAN DEMAM BERDARAH DENGUE

Putri Evalda, Muhammad Riza

A. Latar belakang

Infeksi dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), serta sindrom syok dengue (SSD) telah menjadi masalah kesehatan internasional. Infeksi ini dapat mengenai semua usia. 75% dari populasi global dunia yang terinfeksi virus dengue didapatkan di kawasan Asia Pasifik dan 1,3 juta kasus diantaranya hidup di sepuluh negara endemik di regio Asia Tenggara termasuk Indonesia.¹ Berdasarkan data dari pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI tercatat sebanyak 126.675 penderita DBD di 34 provinsi di Indonesia pada tahun 2015.²

Infeksi dengue menyebabkan kematian dan kesakitan yang tinggi diseluruh dunia karena perjalanan infeksi dengue yang sangat dinamis. Pada tahun 2015 di Indonesia tercatat 1229 orang diantara penderita infeksi dengue meninggal dunia.² Fase kritis infeksi dengue yang disertai dengan peningkatan permeabilitas kapiler serta kebocoran plasma hanya berlangsung 24-48 jam, sehingga monitoring baik klinis maupun laboratorium sangat diperlukan untuk mengevaluasi setiap perubahan yang terjadi pada fase-fase infeksi virus dengue.³

Beberapa penelitian sebelumnya telah mencoba mengevaluasi parameter laboratorium untuk dapat menilai dengan tepat perkembangan infeksi virus dengue terutama pada saat terjadi kebocoran plasma. Penelitian mengenai kadar feritin serum pada anak dengan infeksi dengue sebelumnya pernah dilakukan di Thailand. Hasil dari penelitian ini memperlihatkan bahwa kadar feritin serum dapat dijadikan sebagai prediktor *clinical outcome* pada infeksi dengue. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kadar feritin serum pada DBD derajat III dan IV lebih tinggi dibandingkan DD serta DBD derajat I dan II. Hal ini diduga berkaitan dengan adanya peningkatan permeabilitas vaskular yang terjadi pada DBD terutama pada derajat III dan IV.⁴

Penelitian ini ditujukan untuk menilai dan menganalisis perbedaan kadar feritin pada anak dengan SSD dibandingkan dengan DD, menilai dan menganalisis perbedaan kadar feritin pada anak dengan SSD dibandingkan dengan DBD. Diharapkan dengan adanya hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data dasar dalam melakukan penelitian lebih lanjut.

B. Metode

Studi ini menggunakan desain studi potong lintang untuk mengetahui kadar feritin pada anak dengan infeksi dengue. Penelitian dilakukan di ruang perawatan anak RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Dr. Soetrasno Rembang dari bulan Desember 2016 s.d. Mei 2017. Populasi sasaran pada penelitian ini adalah pasien berusia ≤ 18 tahun dengan infeksi dengue. Populasi terjangkau adalah pasien dengan infeksi dengue, berusia ≤ 18 tahun di rumah sakit Dr. Moewardi dan RSUD Dr. Soetrasno antara bulan Desember 2016 s.d. Mei 2017.

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam sampel penelitian secara konsekutif. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini adalah:

1. Kriteria inklusi:
 - a. Semua anak berusia ≤ 18 tahun
 - b. Pasien datang ke IGD atau poliklinik RSUD Dr. Moewardi dan RSUD Dr. Soetrasno Rembang dengan keluhan demam selama 2-4 hari
 - c. Memenuhi kriteria diagnosis infeksi dengue menurut WHO 2011 dan atau hasil serologi infeksi dengue (IgM atau IgG dengue positif)
 - d. Orangtua/wali menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian
2. Kriteria eksklusi:
 - a. Pasien dengan gangguan fungsi hepar, infeksi kronis, keganasan, kelainan hematologi, penyakit autoimun
 - b. Orangtua/wali menolak mengikuti penelitian

Subjek dibagi menjadi tiga kelompok kategorikal yaitu demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), sindrom syok dengue (SSD) berdasarkan kriteria WHO dan diikuti perkembangan klinis kedepannya. Subjek dilakukan

penilaian status nutrisi berdasarkan antropometri. Pada hari keempat atau kelima demam dilakukan pemeriksaan kadar feritin bersamaan dengan pemeriksaan serologi infeksi dengue. Karakteristik dasar subjek (umur, jenis kelamin, status gizi) disajikan dalam jumlah dan presentase. Kadar feritin disajikan dalam bentuk rerata ($\mu\text{g/liter}$) dan dianalisis perbedaan kadar feritin pada SSD dibandingkan DD dan DBD.

C. Hasil

Penelitian ini dilakukan pada 50 pasien yang didiagnosis dengan infeksi dengue. Subjek penelitian diambil sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini dilakukan atas persetujuan orangtua atau wali dengan cara menandatangani *informed consent* yang diajukan oleh peneliti.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Derajat infeksi dengue			P
	DD (n=21)	DBD (n=17)	SSD (n=12)	
Umur ^a	6.33 \pm 4.08	8.35 \pm 4.20	8.83 \pm 3.74	0,166
Jenis Kelamin ^b				0,942
Perempuan	11 (52.4%)	9 (52.9%)	7(58.3%)	
laki-laki	10(47.6%)	8 (47.1%)	5(41.7%)	
Status Gizi ^b				0,195
Kurang	5 (23.8%)	3 (17.6%)	0 (0%)	
Baik	16 (76.2%)	14 (82.4%)	12 (100%)	

Ket : a. Uji *Kruskal Wallis* (data numerik distribusi tidak normal)

b. Uji *Chi Square* (data kategorik nominal)

Tabel 1 merupakan data karakteristik dasar subjek penelitian. Rerata pasien yang mengalami syok berusia 8.83 \pm 3.74 tahun. Pasien SSD dengan jenis kelamin perempuan (58,3%) lebih banyak dibandingkan jenis kelamin lelaki (41,7%). Pasien yang mengalami syok semua dengan status gizi baik, yaitu ada 12 pasien (100,0%).

Tabel 2. Profil kadar feritin pada anak dengan infeksi dengue

No	Derajat infeksi dengue	Rerata kadar feritin ($\mu\text{g/liter}$)
1	Demam dengue	200.81 \pm 114.49
2	Demam berdarah dengue	1356.43 \pm 564.78
3	Sindrom syok dengue	3628.84 \pm 1582.40
P		<0,001

Keterangan : Uji *Kruskal Wallis* (Data tidak berdistribusi Normal)

Tabel diatas menunjukkan rerata kadar feritin pada SSD 3628.84 \pm 1582.40 $\mu\text{g/liter}$. Rerata kadar feritin pada anak dengan SSD dibandingkan DD dan DBD menunjukkan perbedaan bermakna ($P<0,001$).

Tabel 3. *Mean Difference* kadar feritin pada anak dengan infeksi dengue

(I) Derajat_Infeksi_Dengue	(J) Derajat_Infeksi_Dengue	Mean Difference (I-J)	P
DD	SSD	-3428.03	<0.001
DBD	SSD	-2272.41	<0.001
SSD	DD	3428.032	<0.001
	DBD	2272.412	<0.001

Keterangan : Uji *Scheffe*

Kadar feritin pasien DD dengan SSD mendapatkan *mean deference* sebesar -3428,03, yang berarti bahwa selisih nilai rerata kadar feritin pasien DD sebesar 3428,03 lebih rendah dibandingkan dengan SSD atau sebaliknya dan berbeda signifikan secara statistik ($P<0,001$).

Kadar feritin pasien DBD dengan SSD mendapatkan *mean deference* sebesar -2272,41, yang berarti bahwa selisih nilai rerata kadar feritin pasien DBD sebesar 2272,41 lebih rendah dibandingkan dengan SSD atau sebaliknya dan berbeda signifikan secara statistik ($P<0,001$).

D. Pembahasan

Pasien dengan SSD didapatkan rerata pada usia 8.83 ± 3.74 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Kalayanarooj dkk tahun 2002 yang menyatakan bahwa infeksi dengue rerata didapatkan pada usia 8,1 tahun⁵, namun hal ini sedikit berbeda

dengan penelitian yang dilakukan oleh Lovera dkk tahun 2016 yang menyatakan usia rerata anak dengan SSD $10,2 \pm 4$ tahun. Berdasarkan analisis, usia tidak memiliki perbedaan bermakna secara statistik antara anak dengan SSD dibandingkan DD dan DBD.⁶

Pasien SSD dengan jenis kelamin perempuan didapatkan sebesar 58,3%, sedangkan yang berjenis kelamin lelaki sebesar 41,7%. Setelah dilakukan analisis secara statistik diperoleh hasil bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan terjadinya SSD ($P=0,942$). Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan dengan terjadinya SSD.^{5,7} Namun ada juga penelitian yang menyatakan bahwa perempuan mempunyai risiko lebih tinggi untuk kejadian SSD. Hal ini berkaitan dengan permeabilitas vaskular intrinsik yang ditemukan lebih tinggi pada perempuan.⁸

Semua pasien pada penelitian ini didapatkan status gizi baik. Penelitian Kalayanarooj yang dilakukan 4532 anak, menunjukkan bahwa status gizi baik dan obesitas memiliki OR 1,96 untuk terjadinya SSD.⁹ Hal ini dapat dijelaskan bahwa perkembangan penyakit DBD maupun SSD sangat dipengaruhi oleh respon imun penderita. Pada status gizi baik, terdapat respon imun yang lebih kuat dibandingkan dengan gizi kurang sehingga kebocoran plasma akibat respon imun yang meningkat terhadap virus dengue akan meningkatkan risiko terjadinya SSD.^{9,10} Namun hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan Maria dkk di Yogyakarta tahun 2013 yang menyatakan obesitas bukan merupakan faktor risiko SSD.¹¹

Feritin adalah kompleks protein globular yang berfungsi sebagai penyimpan besi, aktivitas ferroksidase, respon imun, respon inflamasi, respon fase akut. Nilai normal kadar feritin pada anak adalah 18-350 $\mu\text{g/liter}$. Feritin sebagai protein dalam respon fase akut dapat digunakan untuk mengamati progresifitas dari infeksi.¹² SSD adalah infeksi dengue disertai dengan tanda-tanda kegagalan sirkulasi. SSD merupakan derajat infeksi dengue yang berat. Berdasarkan data didapatkan dari 12 pasien anak dengan SSD mempunyai nilai kadar feritin yang tinggi ($3628.84 \pm 1582.40 \mu\text{g/l}$) dengan *mean difference* 3428,03 dibandingkan DD dan 2272,412 dibandingkan DBD dengan nilai $P < 0.001$. Hal ini sesuai dengan

penelitian kadar feritin serum pada anak dengan infeksi dengue di Thailand yang menyimpulkan bahwa kadar feritin serum pada DBD derajat III dan IV lebih tinggi dibandingkan DD beserta DBD derajat I dan II. Dari penelitian ini diduga berkaitan dengan adanya peningkatan permeabilitas vaskular yang terjadi pada DBD terutama pada derajat III dan IV.¹³

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar feritin sebelum infeksi dan analisis kadar feritin dengan kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue, hanya menunjukkan tingginya kadar feritin pada anak dengan SSD. Sehingga hal tersebut merupakan keterbatasan dari penelitian ini.

E. Kesimpulan

Terdapat kadar feritin tinggi pada anak dengan SSD. Kadar feritin ini berbeda bermakna dibandingkan anak dengan DD dan DBD. Penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian lebih lanjut demi meningkatkan kewaspadaan dan mengurangi angka mortalitas pada anak dengan infeksi dengue.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anne NE, Murray, Quamm MB, Smith AW. Epidemiology of dengue: past present and future prospects. *Clinical Epidemiology*. 2013;5:300-9.
2. Kementerian Kesehatan RI. Situasi DBD. Jakarta: Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. 2016
3. Hadinegoro SR, Moedjito I, Chairulfatah A. Pedoman diagnosis dan tatalaksana infeksi virus dengue pada anak. Jakarta: Badan penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2014.
4. Setiati TE, Mairuhu ATA, Koraka P, Supriana M, Mac Gillavry MR, Brandjes DPM, et al. Dengue disease severity in Indonesian children: an evaluation of the World Health Organization classification system. *BMC Infect Dis*. 2007;7:1-8.
5. Kalayanaroj S, Chansiriwongs V, Nimmannitya S. Dengue patients at the children's hospital. Bangkok: Dengue bulletin. 2002; 26:33-43.
6. Lovera D, Martinez de Cuellar C, Araya S, Amarilla S, Gonzalez N, Aguiar C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:1294–9.
7. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J. Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2013;2:12-8.
8. Lam PK, Tam DTH, Dung NM, Tien NTH, Kieu NTH, Simmons C, et al. A Prognostic Model for Development of Profound Shock among Children Presenting with Dengue Shock Syndrome. *Plos One J*. 2015;10:1-13.
9. Kalayanaroj, S., Nimmannitya, S. Is dengue severity related to nutritional status?. *Southeast asian J trop med public health*. 2005;36:378-84.
10. Hung NT, Lan NT, Lei HY, Lin YS, Lien LB, Huang KJ, et al. Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop med Hyg*. 2006;74:684-91.
11. Widiyati MMT, Laksanawati ID, Prawirohartono EP. Obesity as a risk factor for dengue shock syndrome in children. *Paediatr Indones*. 2013; 53:187-92.

12. Van de Weg C, Huits R, Pannuti C, Brouns R, Van den Berg R, Van den Ham H, et al. Hyperferritinemia in dengue virus infected patients is associated with immune activation and coagulation disturbances. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):1-11
13. Chaiyaratana W, Chuansumrit A, Atamasirikul K, Tangnararatchakit K. Serum ferritin levels in children with dengue infection. 2008;39:832-6.

